

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het niet-interventionele opgelegde PASS-eindrapport voor het/de geneesmiddel(en) met de werkzame stof intraveneuze aprotinine waarop het definitieve PASS-eindrapport betrekking heeft, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Het definitieve studierapport versie 1.0 gedateerd 8 januari 2021, en aangepast op 31 mei 2021, werd door de vergunninghouder ingediend voor een categorie 1 niet-interventionele PASS die was opgelegd als een conditie op de vergunning. Het Nordic Aprotinine Patiënten Registry (NAPaR) is een multicenter, niet-interventionele studie met actieve opvolging via een blootstellingsregister voor patiënte met onder andere als doel het meten van de incidentie van veiligheidsresultaten geassocieerd met het gebruik van aprotinine in het echte leven.

De NAPaR-resultaten zijn in essentie in overeenstemming met het bekende veiligheidsprofiel van aprotinine mits gebruikt volgens de goedgekeurde indicatie, en aanpassingen van de productinformatie worden voorgesteld om deze resultaten weer te geven. Niettemin is het uitgebreide off-labelgebruik (75% van het aprotininegebruik in andere procedures dan iCABG en 70% van het gebruik bij laag tot middelmatig risico op bloedingen) dat werd waargenomen, ondanks beperkte distributie via een register, zorgwekkend. Het gebrek aan kennis (veronderstelde medische noodzaak bij patiënten met hoog risico die hartchirurgie ondergaan of patiënten die complexe hartchirurgie met hoog risico ondergaan) werd aangedragen als een mogelijke verklaring voor het niet-naleven van de productinformatie.

Vanwege de zorgen die zijn ontstaan door het uitgebreide off-labelgebruik, vindt de PRAC-rapporteur het noodzakelijk om het risico te minimaliseren en zorgverleners te informeren dat de baten-risicoverhouding van aprotinine niet is vastgesteld voor enige indicatie buiten de goedgekeurde indicatie. Educatiemateriaal dient verspreid te worden waarin belangrijke elementen zijn opgenomen over de risico's die gepaard gaan met het gebruik van aprotinine en informatie over de onzekerheden van de rol van aprotinine in het risico op sterfte en ernstige bloedingen bij off-labelgebruik. Het doel van het educatiemateriaal is om te waarborgen dat het voorschrijven van aprotinine gebeurt conform de goedgekeurde indicatie. Voorgesteld is om een begeleidende brief bij het educatiemateriaal te voegen, maar daarover moet met nationale agentschappen overeenstemming worden bereikt. Beoordeling van de effectiviteit van maatregelen voor risicominimalisatie moeten in de RMP-aanpassing worden meegenomen en de resultaten moeten besproken worden in de PSUR-rapporten.

Gezien de beschikbare gegevens uit het PASS-eindrapport is de PRAC-rapporteur daarom tot de conclusie gekomen dat aanpassing van het educatiemateriaal noodzakelijk is om het off-labelgebruik van intraveneuze aprotinine te verminderen en om zorgverleners te informeren over de belangrijkste risico's en hoe adequate anti-coagulatie kan worden bereikt tijdens het gebruik. Een daaruit voortvloeiende aanpassing van het Risk Management Plan is noodzakelijk. Aanbevolen wordt om de productinformatie aan te passen.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor de resultaten van de studie van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) de werkzame stof intraveneuze aprotinine bevat(ten) waarop het PASS-eindrapport betrekking heeft, is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) bovengenoemde geneesmiddel(en) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van de producten waarop dit PASS-eindrapport betrekking heeft, dient (dienen) te worden gewijzigd.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst doorgehaald)

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering:

Vóór de toediening van aprotinine kan worden overwogen een geschikte aprotininespecifieke test op IgG-antilichamen uit te voeren (zie ook rubriek 4.3), indien beschikbaar.

...

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Laboratoriummonitoring van anticoagulatie tijdens extracorporale circulatie

Aprotinine is geen heparine-sparend middel en het is belangrijk om adequate anticoagulatie met heparine te handhaven tijdens de therapie met aprotinine. ~~Verhogingen van de partial thromboplastin time (PTT) en eelite Activated Clotting Time (celite-ACT) zijn te verwachten bij patiënten die behandeld worden met aprotinine tijdens en in de eerste uren na chirurgie. Daarom mag de partial thromboplastin time (PTT) niet worden gebruikt om adequate anticoagulatie met heparine te handhaven. Bij patiënten die extracorporale circulatie ondergaan met aprotinetherapie wordt één van de volgende drie methoden aanbevolen om adequate anticoagulatie te handhaven:~~

~~Activated Clotting Time (ACT), Fixed Heparin Dosing of Heparin Titration (zie verder). Als Activated Clotting Time wordt gebruikt om adequate anticoagulatie te handhaven wordt bij aanwezigheid van aprotinine een minimale celite-ACT van 750 seconden of een kaoline-ACT van 480 seconden aanbevolen, onafhankelijk van de effecten van hemodilutie en hypothermie.~~

Aanvullende informatie over het gebruik bij extracorporale circulatie

Bij patiënten die een cardiopulmonaire bypassoperatie ondergaan met aprotinetherapie wordt één van de volgende methoden aanbevolen om adequate anti-coagulatie te handhaven:

- ~~Activated Clotting Time (ACT)~~

~~Een ACT is geen gestandaardiseerde coagulantietest, en verschillende preparaten van de assay worden op verschillende wijze beïnvloed door de aanwezigheid van aprotinine. De test wordt daarnaast ook beïnvloed door variabele dilutie effecten en de temperatuur die wordt ondervonden tijdens de cardiopulmonaire bypassoperatie. Er is waargenomen dat kaoline gebaseerde ACT's minder verhoogd worden door aprotinine dan diatomatomeeën aarde gebaseerde (celite-)ACT's. Hoewel de protocollen variëren wordt bij aanwezigheid van aprotinine een minimale celite-ACT van 750 seconden of een kaoline-ACT van 480 seconden aanbevolen, onafhankelijk van de effecten van hemodilutie en hypothermie. Vraag bij de fabrikant van de ACT test na hoe de assay geïnterpreteerd moet worden in aanwezigheid van aprotinine.~~

- ~~Fixed Heparin Dosing~~

~~Een standaard oplaaddosis heparine toegediend vóór canulatie van het hart, plus de hoeveelheid heparine toegevoegd aan de vullingsvloeistof van het hart longmachinecircuit, zou in totaal op zijn minst 350 IE/kg moeten zijn. Additionele heparine moet worden toegediend in een fixed-dose regime, gebaseerd op het gewicht van de patiënt en de duur van de cardiopulmonaire bypassoperatie.~~

- ~~Vaststellen van heparinespiegels~~

~~Protaminetitratie, een methode die niet beïnvloed wordt door aprotinine, kan worden gebruikt om de heparinespiegel te bepalen. Voorafgaand aan de toediening van aprotinine moet de heparine dose response worden bepaald met behulp van protaminetitratie om de oplaaddosis heparine te bepalen. Additionele heparine moet worden toegediend op basis van de heparinespiegel bepaald met protaminetitratie. Tijdens de bypassoperatie mag de heparinespiegel niet lager worden dan 2,7 U/ml (2,0 mg/kg) of onder het niveau komen dat is bepaald met de heparine dose responsetest voorafgaand aan de toediening van aprotinine.~~

De partiële tromboplastinetijd (PTT) en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT) zijn vergelijkbaar en worden onmeetbaar bij hoge doses heparine. Daarom mogen APTT en PTT niet gebruikt worden om anticoagulatie te monitoren bij patiënten die een cardiopulmonaire bypassoperatie ondergaan.

Bij patiënten die een cardiopulmonaire bypassoperatie ondergaan met aprotininetherapie wordt een van de volgende methoden aanbevolen om adequate anticoagulatie te handhaven:

1. Geïndividualiseerd heparine- en protaminemanagement dient overwogen te worden om post-operatieve coagulatieafwijkingen en bloedingscomplicaties bij hartchirurgie met cardiopulmonaire bypass (CPB) te verminderen. Geïndividualiseerd heparinemanagement of titratie is gebaseerd op computergebaseerde heparinedoseringssystemen, anti-Xa-metingen of bloed heparine metingen als toevoeging op de Activated Clotting Time (ACT). Anti-Xa meting en heparinebepalingen in het bloed worden niet beïnvloed door aprotinine en moeten worden uitgevoerd conform de aanwijzingen van de fabrikant van de testen.
2. Indien er geen hulpmiddelen voor geïndividualiseerde heparinedosering beschikbaar zijn, wordt aanbevolen om met regelmatige tussenpozen ACT-testen uit te voeren conform institutionele voorschriften en heparinedoseringen daarop af te stemmen. Het vereiste target-ACT is afhankelijk van het type activator en de gebruikte apparatuur. Verhogingen van kaolien- en celiet-ACT worden verwacht bij patiënten die tijdens en in de uren na de operatie behandeld worden met aprotinine. Bij patiënten die een cardiopulmonaire bypassoperatie ondergaan met aprotininetherapie wordt een minimale celiet-ACT van 750 seconden of een kaolien-ACT van 480 seconden aangeraden om coagulatie te handhaven, onafhankelijk van de effecten van hemodilutie en hypothermie. ACT-testen met een mix van activatoren dienen uitgevoerd te worden conform de aanwijzingen van de fabrikant van de testen.

Protaminemanagement

Omdat de protaminetest niet wordt beïnvloed door aprotinine Bij patiënten die behandeld worden met aprotinine moet de neutralisatie van heparine door protamine na het stoppen van de extracorporale circulatie gebaseerd op een vaste ratio ten opzichte van de hoeveelheid toegediende heparine of worden gecontroleerd met een protaminetitratiemethode uitgevoerd worden volgens de aanwijzingen van de fabrikant van de test.

Belangrijk: aprotinine is geen heparine-sparend middel.

...

Nierfunctiestoornissen

Resultaten van ~~eerdere~~ recente observationele studies geven aan dat nierfunctiestoornissen kunnen worden getriggert door aprotinine, in het bijzonder bij patiënten met een eerder bestaande nierfunctiestoornis. Een analyse van alle gepoolde placebo-gecontroleerde studies bij patiënten die een coronaire bypassoperatie (CABG) ondergingen heeft verhogingen van serumcreatininewaarden van meer dan 0,5 mg/dl boven baseline laten zien bij patiënten met aprotininebehandeling (zie rubriek 5.1). ~~Zorgvuldige afweging van de balans tussen risico's en voordelen wordt daarom geadviseerd vóór toediening van aprotinine aan patiënten met een eerder bestaande verminderde nierfunctie of diegenen met risicofactoren (zoals gelijktijdige behandeling met aminoglycosiden).~~

Bij patiënten die operaties aan de thoracale aorta ondergingen waarbij gebruik werd gemaakt van extracorporale circulatie onder diep hypotherme condities leidend tot circulatiestilstand en die met aprotinine werden behandeld, is een toename van de incidentie van nierfalen en mortaliteit gerapporteerd ten opzichte van controlepatiënten in dezelfde leeftijdsklasse. ~~Adequate antistolling met heparine moet worden gegarandeerd (zie ook hiervoor).~~

Zorgvuldige afweging van de balans tussen risico's en voordelen wordt daarom geadviseerd vóór toediening van aprotinine aan patiënten met een reeds bestaande verminderde nierfunctie of diegenen met risicofactoren (zoals gelijktijdige behandeling met aminoglycosiden).

Mortaliteit

Informatie over mortaliteit uit de gerandomiseerde klinische studies wordt gegeven in rubriek 5.1.

...

In een publicatie van Fergusson et al uit (2008) werden data geanalyseerd van een gerandomiseerde, gecontroleerde studie, Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial (BART), en werd een hogere mortaliteit gerapporteerd bij patiënten die behandeld waren met aprotinine in vergelijking met patiënten die behandeld waren met tranexaminezuur of met aminocapronzuur.

...

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aprotinine heeft een dosis-afhankelijk remmend effect op de werking van trombolytica, bv. streptokinase, urokinase, alteplase (r-tPA). **Er dient speciale aandacht te worden gegeven aan coagulatie bij patiënten die actieve trombolytica krijgen waarvan bekend is dat ze aprotinine-targets zijn.**

Nierfunctiestoornissen kunnen worden getriggerd door aprotinine, vooral bij patiënten met een voorheen bestaande nierfunctiestoornis. **Geneesmiddelen met een krachtig nefrotoxisch profiel (zoals aminoglycosiden en remmers van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem)** vormen een risicofactor voor nierfunctiestoornissen. **Er dient speciale aandacht aan nierbescherming te worden gegeven wanneer patiënten worden blootgesteld aan zowel aprotinine als andere geneesmiddelen die een nierfunctiestoornis kunnen veroorzaken.**

...

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van aprotinine is in meer dan vijfenveertig fase II en fase III-studies geëvalueerd, waarin meer dan 3800 aan aprotinine blootgestelde patiënten geïnccludeerd zijn. In totaal ondervond ongeveer 11% van de met aprotinine behandelde patiënten bijwerkingen. De meest ernstige bijwerking was myocardinfarct. **De veiligheid van aprotinine werd in het Nordic Aprotinin Patient Registry (NAPaR) gemonitord gedurende de periode februari 2016 tot en met november 2020. Van de 6.682 patiënten die in het register zijn opgenomen, was het percentage bijwerkingen 1.1%.** De bijwerkingen dienen te worden geïnterpreteerd binnen de setting van de chirurgie.

Tabulaire samenvatting van de bijwerkingen

Bijwerkingen gebaseerd op alle placebo-gecontroleerde klinische studies met aprotinine (aprotinine n=3817 en placebo n=2682; status april 2005), zijn onderstaand weergegeven, ingedeeld op frequentiecategorieën volgens CIOMS III **en gebaseerd op het NAPaR.**

MedDRA Standard System Organ Class	<u>Vaak</u> (≥1/100, <1/10)	<u>Soms</u> (≥1/1.000, <1/100)	<u>Zelden</u> (≥1/10.000, <1/1.000)	<u>Zeer zelden</u> (<1/10.000)
Immuunsysteemaandoeningen		<u>Allergische reactie</u> <u>Anafylactische / anafylactoïde reactie</u>	Allergische reactie Anafylactische / pseudo-anafylactische reactie	<i>Anafylactische shock (mogelijk levensbedreigend)</i>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				<i>Verspreide intravasculaire coagulatie, Coagulopatie</i>
Hartaandoeningen		Myocardischemie Coronaire occlusie / trombose Myocardinfarct Pericardiale effusie		
Bloedvataandoeningen		Trombose, <u>embolische beroerte</u>	Arteriële trombose (inclusief orgaanspecifieke manifestaties die zich kunnen voordoen in vitale organen zoals nier, long of hersenen), <u>longembolie</u>	<i>Longembolie</i>
Nier- en urinewegaandoeningen		Oligurie, <u>acuut nierletsel</u> , Niertubulusnecrose		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				Injectie- en infusieplaatsreacties, Infusieplaats- (trombo-)flebitis
<u>Onderzoeken</u>	<u>Bloed creatinine verhoogd</u>			

- Bijwerkingen ontleend aan post-marketing rapportages zijn weergegeven in *dikgedrukte, cursieve* tekst.

...

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

...

Het Nordic Aprotinin Patient Registry (NAPaR), een multicenter, niet-interventionele actieve surveillancestudie uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning, had onder andere tot doel de incidentie van veiligheidsresultaten te meten. Een subgroep van 1.384 patiënten die een geïsoleerde CABG (iCABG) ondergingen, werd behandeld met aprotinine. De sterfte in het ziekenhuis was

1,3% (95%-BI: 0,73%; 1,96%). Incidenties van myocardinfarct en trombo-embolische voorvallen (TEE's) waren respectievelijk 0,9% (95%-BI: 0,39%; 1,39%) en 2,5% (95%-BI: 1,63%; 3,28%). Nierfunctiestoornissen (postoperatieve stijging van creatininespiegel >0,5 mg/dL) en nierfalen (postoperatieve stijging van serumcreatininespiegel >2,0 mg/dL) werden waargenomen met incidenties van respectievelijk 2,7% (95%-BI: 1,82%; 3,55%) en 0,15% (95%-BI: 0,02%; 0,54%). Binnen 24 uur na de verrichting onderging 1,3% (95%-BI: 0,73%; 1,96%) van de patiënten een re-exploratie vanwege een bloeding. Bij vergelijking met een historische controle uit de literatuur waren de bevindingen van het NAPaR in essentie in overeenstemming met het bekende veiligheidsprofiel van aprotinine bij de goedgekeurde indicatie.

Aanpassingen die in relevante secties van de patiëntenbijsluiters moeten worden opgenomen (nieuwe tekst onderstreept en vergedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Hoewel allergische reacties zelden voorkomen bij patiënten die Trasyolol voor het eerst toegediend krijgen, kunnen patiënten die Trasyolol meer dan één keer toegediend krijgen een verhoogde kans hebben op een allergische reactie. De symptomen van een allergische reactie kunnen zijn:

- **ademhalingsmoeilijkheden**
- **verlaagde bloeddruk**
- **jeuk, uitslag en galbulten**
- **misselijkheid**

Als één van deze symptomen bij u optreedt tijdens de toediening van Trasyolol zal uw arts/chirurg de behandeling met het middel stopzetten.

Andere bijwerkingen zijn:

Vaak : kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 patiënten

- **abnormale nierfunctietest (bloedcreatinine verhoogd)**

Soms: kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 patiënten

- pijn op de borst (*myocardiale ischemie, coronaire occlusie / trombose*), hartaanval (*myocardinfarct*)
- lekkage van hartvloeistof in de omliggende lichaamsholte (*pericardiale effusie*)
- verminderde of onderbroken bloedtoevoer naar de hersenen (*beroerte*)
- bloedstolsel (*trombose*)
- **verminderde of onderbroken bloedtoevoer naar de hersenen (beroerte)**
- nieraandoening (*acuut nierletsel, niertubulusnecrose*)
- verminderde uitscheiding van urine
- **ernstige allergische reactie (anafylactische / anafylactoïde reactie)**

Zelden: kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 patiënten

- bloedstolsel in bloedvaten (*arteriën*)
- **bloedstolsel in de longen (longembolie)**
- ~~ernstige allergische reactie (*anafylactische / anafylactoïde reactie*)~~

Zeer zelden: kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10000 patiënten

- zwelling op of om de plaats van de injectie (injectie- en infusieplaatsreacties, (*trombo-)*flebitis op de infusieplaats)

— ~~bloedstolsel in de longen (*longembolie*)~~

- ernstige bloedstollingsstoornis die weefselschade en bloeding veroorzaakt (*verspreide intravasculaire coagulatie*)
- onvermogen van het bloed om normaal te stollen (*coagulopathie*)
- ernstige allergische shock (*anafylactische shock*), die mogelijk levensbedreigend is

Bijlage III

Voorwaarden voor de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wijzigingen die moeten worden aangebracht in de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen van het/de geneesmiddel(en) die de werkzame stof intraveneuze aprotinine bevatten waarop het niet-interventionele, opgelegde PASS-eindrapport betrekking heeft.

De houder(s) van de vergunning voor het in de handel brengen wijzigt (wijzigen) de volgende voorwaarde(n) (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**)

De voorwaarden voor de vergunninghouder(s) bestaande uit een DHPC, een register en een beperkte distributie worden vervangen door de onderstaande voorwaarde(n), die binnen de vermelde termijn moeten worden vervuld:

De vergunninghouder moet binnen 6 maanden de inhoud en vorm van het educatieve programma, inclusief communicatiemiddelen, distributiemethodes en alle andere aspecten van het programma, ter goedkeuring voorleggen aan de nationale bevoegde autoriteiten.

Het educatieve programma is gericht op het verminderen van off-labelgebruik van intraveneuze aprotinine en het voorlichten van zorgverleners over de belangrijkste risico's en hoe te zorgen voor adequate antistolling tijdens het gebruik.

De vergunninghouder moet ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar intraveneuze aprotinine in de handel wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die geacht worden intraveneuze aprotinine voor te schrijven, te verstrekken of te gebruiken, toegang hebben tot of voorzien worden van het volgende voorlichtingspakket:

Educatiemateriaal voor artsen

- **De samenvatting van de productkenmerken**
- **Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg (met begeleidende brief indien van toepassing), met daarin de volgende belangrijke elementen:**
 - **De baten/risicoverhouding van aprotinine is voor geen enkele indicatie buiten de goedgekeurde indicatie vastgesteld. Er blijft onzekerheid bestaan over de rol van aprotinine in de risico's van mortaliteit en ernstige bloedingen bij off-labelgebruik. Aprotinine mag daarom niet worden gebruikt wanneer CABG-chirurgie wordt gecombineerd met een andere cardiovasculaire ingreep.**
 - **De belangrijkste risico's van het gebruik van aprotinine en het belang van adequate antistollingsbewaking van patiënten die aprotinine krijgen.**

Daarnaast moeten de vergunninghouders die een RMP hebben binnen zes maanden een bijgewerkt RMP indienen bij hun nationale bevoegde autoriteit om de volgende zaken aan te pakken:

- **bovenstaande aanpassingen**
- **beoordeling van de effectiviteit van het voorlichtingsmateriaal voor artsen**
- **uitgebreide aanpassing van het RMP**

Bijlage IV

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling	Juli 2023, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	20 december 2023
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	20 januari 2024